EP 0 133 098 A2

EP 0 133 098 - 02

cited in 327A EP 0 133 098

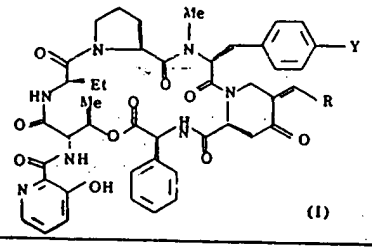
(in French)

85-039663/07 B02
RHONE-POULENC SANTE
13.07.83-FR-011706 (13.02.85) C07k-07
New 5-delta-methylene substd. synergistin derivs. - useful as intermediates for antibacterials

RHON 13.07.83
*EP -133-098-A

C85-017097 D/S: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE.

Synergistin derivs. of formula (I), their addn. salts with acids and N-bases, metal salts and (where appropriate) their isomers or mixts. are new:



(I)

B(2-P1, 2-S) 2 090

Y = H or Me_2N;
R = (a) H or OH; (b) NR_1R_2 or (c) halo, trimethylsilyloxy, dialkylphosphoryloxy, $-OSO_2R_3$ or $-OCOR_4$;
R_1 and R_2 = H, phenyl or pyridyl (opt.substd. by di(1-4C)-alkylamino), 1-10C alkyl (opt.substd. by OH, SH, COOH, pyridyl, anilino, alkylamino or dialkylamino (with at least one alkyl substd. by OH, SH, COOH or anilino)), 3-4C alkenyl or alkynyl;
or R_1 and R_2 together complete a 5- or 6-membered heterocycle opt. contg. another O, S or N (opt.alkyl substd.) atom;
R_3 = alkyl, CF_3, CCl_3 or phenyl (opt.substd. by halo, alkyl or NO_2);
R_4 = as R_3 or also alkylcarbonylmethyl, 2-(alkylcarbonyl)-ethyl, alkoxycarbonylmethyl, 2-(alkoxycarbonyl)ethyl or alkoxy;
all alkyl contain 1-4C.

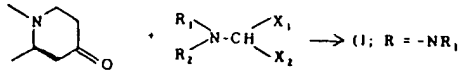
MORE SPECIFICALLY
R = H, OH or $NR_1'R_2'$;
R_1' and R_2' = H, phenyl (opt.substd. by dialkylamino), alkyl (opt.substd. by OH, SH, COOH, pyridyl, anilino, alkylamino or dialkylamino) or 3-4C alkynyl.

EP-133098-A

USE

(I) are intermediates in the synthesis of water-soluble antibacterial synergistin derivs. (which are claimed in EP-133097).

PREPARATION



R_1 and R_2 = 1-4C alkyl or together complete a heterocycle;
X_1 and X_2 = alkoxy or substd. amino as defined above for NR_1R_2.

Reaction is pref. at around 20°C, esp. using tert. butoxy bis(dimethylamino)methane (II) as reactant.

The prod. can be reacted

(1) with an alkali borohydride in the presence of a strong organic acid to give (I; R = H);

(2) with another amine to exchange the NR_1R_2 gp.;

(3) hydrolysed to give R = OH which is then reacted with halogenating agent, R'-halo. (R' = trimethylsilyloxy, dialkylphosphoryloxy, OSO_2R_3 or $OCOR_4$).

EXAMPLE

A soln. of 46g. pristinamycin I_A in 460 cc. 1,2-dichloroethane was treated with 230 cc. (II) and the mixt. stirred for 18 hr. at 20°C. It was then diluted with 1 l. dichloromethane, washed 3 times with 0.4% aq. NH_4Cl, dried and concd.

The residue was triturated with 600cc. water, filtered and the filtrate concd. to dryness to give 41g. crude 56-dimethylaminomethylene pristinamycin I_A. A 23.5g. sample of this was chromatographed to give 12g. pure material of m.pt. about 195°C. (76pp1251HDDwgNo0/0).

(F) ISR: US4355112 5.Jnl.Ref.

EP-133098-A

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication: 0 133 098
A1

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 84401479.5

(22) Date de dépôt: 12.07.84

(51) Int. Cl.⁴: C 07 K 7/00

(30) Priorité: 13.07.83 FR 8311706

(43) Date de publication de la demande:
13.02.85 Bulletin 85/7

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: RHONE-POULENC SANTE
Les Miroirs 18 Avenue d'Alsace
F-92400 Courbevoie Cedex(FR)

(72) Inventeur: Corbet, Jean-Pierre
"Les Marronniers" Résidence "Charrière Blanche"
F-69140 Ecully(FR)

(72) Inventeur: Cotrel, Claude
17A avenue du Docteur Arnold Netter
F-75012 Paris(FR)

(72) Inventeur: Forge, Daniel
30 rue des Pins Sylvestres
F-94320 Thiais(FR)

(72) Inventeur: Paris, Jean-Marc
8 rue des Acacias
F-77360 Vaires sur Marne(FR)

(74) Mandataire: Goumont, Robert et al,
RHONE-POULENC RECHERCHES Service Brevets
Pharma 25, Quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cedex(FR)

(54) Nouveaux dérivés de synergistines et leur préparation.

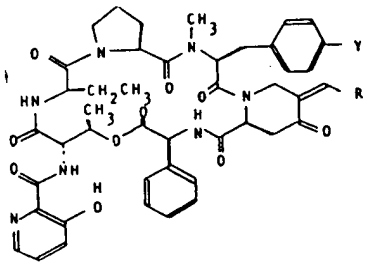
(57) Nouveaux dérivés de synergistines de formule (I) dans laquelle Y = H ou $N(CH_3)_2$ et R représente

a) soit H ou OH

b) soit un radical de formule NR_1R_2 dans laquelle R_1 et R_2 = H, phényle, pyridyle (éventuellement substitués par dialcoylamino (1 à 4 C) ou alcoyle (1 à 10 C) (éventuellement substitué par OH, SH, COOH, anilino, alcoylamino ou dialcoylamino dont au moins l'une des parties alcoyle est substituée par OH, SH, COOH ou anilino) ou alcényle (3 ou 4 C), alcynyle (3 ou 4 C) ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un hétérocycle contenant éventuellement un autre hétéroatome tel que O, S ou N (éventuellement substitué par alcoyle)

c) soit un atome d'halogène, un radical triméthylsilyloxy, dialcoylphosphoryloxy ou un radical $-OSO_2R_3$ ou $-OCOR_4$, R_3 étant alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle, phényle éventuellement substitué et R_4 étant défini comme R_3 ou un radical acylalcoyle, alcoxycarbonylalcoyle ou alcoyloxy, ainsi que leurs sels et leur préparation.

Ces produits sont utiles comme intermédiaires de synthèse.



(I)

EP 0 133 098 A1